

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-104968

(43)Date of publication of application : 10.04.2002

(51)Int.Cl. A61K 31/4725  
A61P 21/02  
A61P 27/02  
// C07D453/02

(21)Application number : 2000-296464

(71)Applicant : SENJU PHARMACEUT CO LTD  
YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 28.09.2000

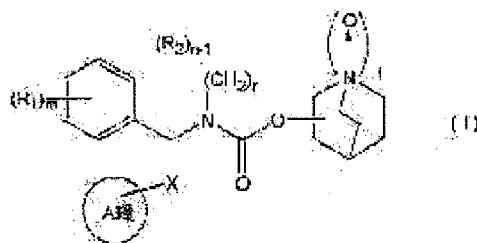
(72)Inventor : KAWAMOTO YOKO  
WAKE MICHINORI

## (54) ANTITONIC AGENT FOR CILIARY MUSCLE

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a new medicine selectively having antitonic actions on ciliary muscles.

**SOLUTION:** This antitonic agent for the ciliary muscles comprises a quinuclidine derivative represented by the general formula (I) (wherein, symbols have the following meanings: ring A is an aryl group, a cycloalkyl group, a cycloalkenyl group or the like; X is a single bond or methylene group; R<sub>1</sub> is a halogen atom, hydroxy group, a lower alkoxy group, carboxy group, a lower alkoxycarbonyl group, a lower acyl group, mercapto group or the like; R<sub>2</sub> is hydrogen, hydroxy group, a lower alkoxy group or a lower alkyl group; (l) is 0 or 1; (m) is 0 or an integer of 1-3; and (n) is 1 or 1), a salt or a quaternary ammonium salt thereof.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

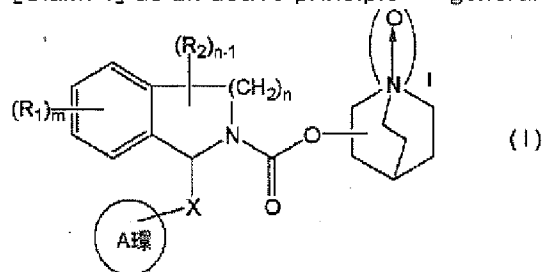
---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] as an active principle --- general formula (I): --- [Formula 1]



(The notation in a formula has following semantics.)

A ring: --- aryl group; --- cycloalkyl radical; --- cyclo alkenyl radical; ---, by which it is hetero aryl group; or 5 - 7 member saturation heterocycle radical; containing 1-4 hetero atoms which consist of an oxygen atom, a nitrogen atom, or a sulfur atom, and these rings may be permuted by the substituent of arbitration

X: Single bond or methylene group;

R1: Halogen atom; Hydroxyl-group; Lower alkoxy group; Carboxyl group; Low-grade alkoxy carbonyl group; Low-grade acyl group; Sulfhydryl group; Low-grade alkylthio group; Sulfonyl group; Low-grade alkyl sulfonyl group; Sulfinyl group; Low-grade alkyl sulfinyl group; Sulfonamide radical; low-grade alkane sulfonamide radical; --- carbamoyl group; --- thio carbamoyl group; --- Monod or G low-grade alkyl carbamoyl group; --- nitro group; --- cyano group; --- amino-group; --- Monod or G low-grade alkylamino radical; --- methylene dioxy radical; --- ethylene dioxy radical; - or Low-grade alkyl group which may be permuted by a halogen atom, a hydroxyl group, the lower alkoxy group, the amino group, Monod, or the G low-grade alkylamino radical;

R2: hydrogen; --- hydroxyl-group; --- lower alkoxy group or low-grade alkyl group;

I: 0 or 1;

Integer of m: 0, or 1-3;

n: --- 1 or 2. Stress palliative of the ciliary muscle containing the quinuclidine derivative shown, its salt, or its quarternary ammonium salt.

[Claim 2] The phenyl group by which A ring may be permuted by the halogen atom or the low-grade alkyl group among the formula (I), a pyridyl radical, a thienyl group, a furil radical or a cyclohexyl radical, stress palliative of the ciliary muscle according to claim 1 0 and whose n 0 and m are [ X ] 1 or 2 for single bond or a methylene group, and I.

[Claim 3] Stress palliative of the ciliary muscle according to claim 2 single bond and whose n'a phenyl group and X are 2 for the inside of a formula (I), and A ring.

[Claim 4] An active principle is (1S, 3'R)-3'-quinuclidinyl. 1-phenyl - Stress palliative of the ciliary muscle according to claim 1 which is 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-2-isoquinoline carboxylate or its acid chloride.

[Claim 5] Stress palliative of the ciliary muscle according to claim 4 whose active principle is succinate.

[Claim 6] Stress palliative of the ciliary muscle of any one publication of claim 1-5 which is

prevention and/or the therapy agent of myopia.

[Claim 7] Stress palliative of the ciliary muscle of any one publication of claim 1-5 which is prevention and/or the therapy agent of asthenopia.

[Claim 8] Stress palliative of the ciliary muscle of any one publication of claim 1-5 which is glaucomatous prevention and/or a glaucomatous therapy agent.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the stress palliative of the ciliary muscle containing a quinuclidine derivative, its salt, or its quaternary ammonium salt.

[0002]

[Description of the Prior Art] An iris sphincter, dilatator, and a ciliary muscle exist as a smooth muscle in an eye. Although ciliary muscles are muscles which manage accommodation, the role important also for an aqueous outflow is played simultaneously. Therefore, it is thought that easing fault tensions of a ciliary muscle takes effect for glaucomatous prevention and a glaucomatous therapy at myopia and an asthenopia pan so that it may state below. Myopia puts in an eye the condition that an epilogue and a long distance image can fade and have before a retina the seen concurrency beam of light which carried out incidence in an image. Although the eye-axis length theory which considers extension of the refraction theory and eye axis which consider the increment in lens refractive power as a main cause about generating of myopia as a main cause has recited, it is thought that both are actually related. Usually, an accommodation reaction (autofocus function) works on the occasion of a close work, and a ciliary muscle contracts. Consequently, the plicae-ciliares section moves forward, it becomes small, the facies anterior lentis moves forward, the periphery which pars plicata form increases curvature, and lens refractive power increases it. However, if too much close work continues, even if it stops a close work, the condition that contraction of a ciliary muscle continued will continue and myopia will occur. The increment in lens refractive power is based on sthenia of contraction of a ciliary muscle, or the failure of relaxation, and also the increment in a lens refractive index etc. is involving. Moreover, in weak degree myopia, it is thought that eye-axis extension is caused in relation to contraction of a ciliary muscle. That is, if fault stress of a ciliary muscle continues, it will become disuse atrophy gradually and the accommodation force will become weaker. A choroid shrinks simultaneously, and if it goes on further, a sclera and a retina will also come to shrink. Resistance decrease of these \*\*\*\* causes the escape of the posterior pole eye section which is not protected by the eye muscle, and is considered to invite extension of an eye axis.

[0003] The various symptoms an object [ hurt / an eye ] cannot appear easily that an eye gets tired after the close work of long duration, like feeling dizzy and the head hurts are seen, and asthenopia puts the condition that these symptoms are not solved by rest, either. As a factor which starts asthenopia, although a station environment, psychological stress, etc., such as corporal conditions, such as anisometropia and strabism, and too much VDT (VIDEO display terminal) activity, are mentioned, other \*\*-symptoms accepted in common with these symptoms are the abnormalities of an accommodation function. Glaucoma is a disease which intraocular pressure rises unusually, causes the failure of a visual function, and has fear of loss of eyesight. Intraocular pressure is kept constant by circulation of aqueous humor, and contraction and relaxation of a ciliary muscle have played the role important for such aqueous circulation. relaxation of fault stress of a ciliary muscle -- uvea -- since the aqueous outflow through a sclera is promoted, the intraocular pressure which increased may be reduced.

[0004] As the prevention and the cure to such myopia, asthenopia, or glaucoma, it is considered

to be meaningful to ease fault tensions of a ciliary muscle. The choline inhibitor of muscarine nature has a ciliary muscle detente operation, and ophthalmology application of atropine, homatropine, the tropicamide, etc. is carried out actually. Until now, cloning of five kinds (m1-m5) of muscarinic receptor genes is carried out, and they are classified into M1, M2, and M3 acceptor in pharmacology (Gregor W. and et al. Eye 1999; 13:285-300). Although it is reported that all subtypes exist in a Homo sapiens ciliary muscle (Gil.DW., et.al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1997; 38:1434-1442) In this, M3 acceptor mainly participates in ciliary muscle contraction (Pang I.H. et al. J. Ocul. Pharmacol. 1994; 10:125-136). It is actually reported that M3 acceptor selective inhibitor controls contraction by the electrical stimulation of a cow ciliary muscle (Masuda H. et al. Gen. Pharmacol. 1998; 30:579-584). By the Homo sapiens eye, M3 acceptor However, not only a ciliary muscle but a ciliary body epithelial cell, From what (Gupta N. et al. Ophthalmic Res. 1994; 26:207-213) is existed also in the iris, a trabeculum band, the epithelium antierius corneae, and the vortex lentis Effect on the intraocular pressure by the aqueous formation sthenia from aqueous outflow control and a ciliary process accompanying ciliary muscle contraction is made into the start. The miosis (Gil.DW., et al. same as the above) accompanying iris sphincter contraction, Muscarine M3, such as lacrimation acceleration (Nakamura M. et al. Curr. Eye Res. 1997; 16:614-619) from lachrymal gland The various work through an acceptor is assumed. Although the conventional muscarinic receptor inhibitors, such as the above-mentioned atropine, have the weak selectivity over the subtype of a muscarinic receptor and it is used as a mydriasis agent from the operation which loosens an iris sphincter, the actual condition is that it is not utilizable for the purpose of the therapy of myopia or specific diseases, such as asthenopia or glaucoma.

[0005] On the other hand, the quinuclidine derivative is indicated by the international disclosure description 96/No. 20194 and JP, 10-7675, A as a compound which has muscarine M3 acceptor inhibitory action. However, these compounds are [ that it is only shown that it is useful as prevention of a urologic disease, a respiratory illness, or a digestive system disease and a therapy agent, and ], and are not indicated at all about the detente operation of a ciliary muscle.

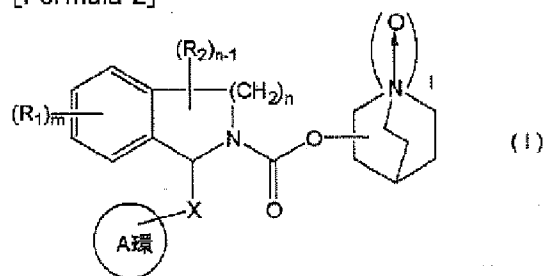
[0006]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention aims at offering the new remedy which has a detente operation of a ciliary muscle selectively.

[0007]

[Means for Solving the Problem] this invention persons completed a header and this invention for the stress palliative of the outstanding ciliary body being obtained by making a quinuclidine derivative into an active principle, as a result of inquiring wholeheartedly about the remedy which has a detente operation of a ciliary muscle in view of the above-mentioned conventional technique. That is, this invention is general formula (I): [0008] as an active principle.

[Formula 2]



(The notation in a formula has following semantics.)

A ring: -- aryl group; -- cycloalkyl radical; -- cyclo alkenyl radical; --; by which it is hetero aryl group; or 5 - 7 member saturation heterocycle radical; containing 1-4 hetero atoms which consist of an oxygen atom, a nitrogen atom, or a sulfur atom; and these rings may be permuted by the substituent of arbitration

X: Single bond or methylene group;

R1: Halogen atom; Hydroxyl-group; Lower alkoxy group; Carboxyl group; Low-grade alkoxy carbonyl group; Low-grade acyl group; Sulfhydryl group; Low-grade alkylthio group; Sulfonyl

group; Low-grade alkyl sulfonyl group; Sulfinyl group; Low-grade alkyl sulfinyl group; Sulfonamide radical; low-grade alkane sulfonamide radical; -- carbamoyl group; -- thio carbamoyl group; -- Monod or G low-grade alkyl carbamoyl group; -- nitro group; -- cyano group; -- amino-group; -- Monod or G low-grade alkylamino radical; -- methylene dioxy radical; -- ethylene dioxy radical; -- or Low-grade alkyl group which may be permuted by a halogen atom, a hydroxyl group, the lower alkoxy group, the amino group, Monod, or the G low-grade alkylamino radical;  
R2:hydrogen; -- hydroxyl-group; -- lower alkoxy group or low-grade alkyl group;  
l:0 or 1;

Integer of m:0, or 1-3;

n: -- 1 or 2. The stress palliative of the ciliary muscle containing the quinuclidine derivative shown, its salt, or its quarternary ammonium salt is offered.

[0009]

[Embodiment of the Invention] It is as follows when the compound of the formula (I) which is the active principle of the stress palliative of the ciliary muscle of this invention is explained. Unless it refuses especially in the definition of the general formula of this description, the vocabulary "low-grade" Becoming means the straight chain of 1-6 carbon numbers, or a branching-like chain.

[0010] Therefore, as a low-grade alkyl group, the alkyl group of the shape of the shape of a straight chain of 1-6 carbon numbers and branching is meant. Specifically For example, a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, Butyl, an isobutyl radical, sec-butyl, tert-butyl, A pentyl radical, an isopentyl radical, a neopentyl radical, a tert-pentyl radical, 1-methylbutyl radical, 2-methylbutyl radical, 1, 2-dimethyl propyl group, A hexyl group, an iso hexyl group, 1-methyl pentyl radical, 2-methyl pentyl radical, 3-methyl pentyl radical, 1, and 1-dimethyl butyl, 1, 2-dimethyl butyl, 2 and 2-dimethyl butyl, 1, 3-dimethyl butyl, 2, 3-dimethyl butyl, 3 and 3-dimethyl butyl, 1-ethyl butyl, 2-ethyl butyl, 1 and 1, a 2-trimethyl propyl group, 1 and 2, a 2-trimethyl propyl group, a 1-ethyl-1-methylpropyl radical, a 1-ethyl-2-methylpropyl radical, etc. are mentioned. The alkyl group of 1-4 has desirable carbon numbers, such as a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, and butyl, among these radicals, a methyl group and an ethyl group are more desirable, and a methyl group is still more desirable.

[0011] As a "lower alkoxy group", a methoxy group, an ethoxy radical, a propoxy group, an isopropoxy group, a butoxy radical, an iso butoxy radical, a sec-butoxy radical, a tert-butoxy radical, a pentyloxy (amyloxy) radical, an isopentyloxy radical, a tert-pentyloxy radical, a neopentyl oxy-radical, 2-methyl butoxy radical, 1, 2-dimethyl propoxy group, 1-ethyl propoxy group, a hexyloxy radical, etc. are mentioned, and it is a methoxy group preferably.

[0012] As an "aryl group", it is desirable, and the aryl groups of 6-14 carbon numbers are a phenyl group, a tolyl group, a xylyl group, a biphenyl radical, a naphthyl group, an indenyl group, an anthryl radical, and a phenan tolyl group, are a phenyl group or a naphthyl group still more preferably, and, specifically, are phenyl groups especially preferably. As a "cycloalkyl radical", that whose carbon number is 3-8 pieces is mentioned, and they are specifically a cyclo propyl group, cyclo butyl, a cyclopentyl group, a cyclohexyl radical, a cycloheptyl radical, or a cyclo octyl radical. As a "cyclo alkenyl radical", that whose carbon number is 3-8 pieces is mentioned. Specifically 1-cyclo propenyl radical, 2-cyclo propenyl radical, 1-cyclo butenyl group, 2-cyclo butenyl group, 1-cyclo pentenyl radical, 2-cyclo pentenyl radical, 3-cyclo pentenyl radical, 1-cyclohexenyl group, 2-cyclohexenyl group, 3-cyclohexenyl group, 1-cycloheptenyl group, 2-cycloheptenyl group, 3-cycloheptenyl group, 4-cycloheptenyl group, 1-cyclo octenyl group, It is 2-cyclo octenyl group, 3-cyclo octenyl group, 4-cyclo octenyl group, 2, 4-cyclopentadienyl group, 2, 5-cyclohexa dienyl radical, 2, 4-cyclo hepta-dienyl radical, 2, and 6-cyclo HEBUTA dienyl radical etc.

[0013] Specifically, a furil radical, a thienyl group, a pyrrolyl radical, an imidazolyl radical, a thiazolyl radical, a pyrazolyl radical, an iso thiazolyl radical, an isoxazolyl group, a pyridyl radical, a pyrimidinyl group, a pilus DAJINIRU radical, a pyrazinyl radical, a thoria ZORIRU radical, a tetrazolyl group, etc. are mentioned as "a hetero aryl group which includes an oxygen atom, a sulfur atom, or 1-4 nitrogen atoms." A furil radical, a thienyl group, a pyrrolyl radical, an imidazolyl radical, a thiazolyl radical, an iso thiazolyl radical, a pyridyl radical, a pyrimidinyl group,

a pyrazinyl radical, etc. are a furil radical, a thienyl group, and a pyridyl radical desirable especially preferably among these radicals. As a "5 - 7 member saturation heterocycle radical", a pyrrolidinyl radical, an imidazolidinyl radical, a PIRAZORIJINIRU radical, a piperidinyl radical, a piperazinyl radical, a mol HORINIRU radical, etc. are specifically mentioned.

[0014] A "halogen atom" means a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, or an iodine atom. As a "low-grade alkoxy carbonyl group", a methoxycarbonyl group, An ethoxycarbonyl radical, a propoxy carbonyl group, an isopropoxycarbonyl radical, A butoxycarbonyl radical, an iso butoxycarbonyl radical, a sec-butoxycarbonyl radical, A tert-butoxycarbonyl radical, a pentyloxy (amyloxy) carbonyl group, An isopentyloxy carbonyl group, a tert-pentyloxy carbonyl group, A neopentyl oxy-carbonyl group, 2-methyl butoxycarbonyl radical, 1, 2-dimethyl propoxy carbonyl group, 1-ethyl propoxy carbonyl group, a hexyloxy carbonyl group, etc. are mentioned.

[0015] As a "low-grade acyl group", a formyl group, an acetyl group, a propionyl radical, a butyryl radical, a valeryl radical, a pivaloyl radical, etc. are mentioned. As a "low-grade alkylthio group", the radical permuted by the above-mentioned low-grade alkyl group in the hydrogen atom in a sulfhydryl group is meant, and a methylthio radical, an ethyl thio radical, a propyl thio radical, an isopropyl thio radical, a butyl thio radical, a pentyl thio radical, a hexyl thio radical, etc. are mentioned.

[0016] As a "low-grade alkyl sulfonyl group", a methyl sulfonyl group, an ethyl sulfonyl group, a propyl sulfonyl group, an isopropyl sulfonyl group, a butyl sulfonyl group, a pentyl sulfonyl group, a hexyl sulfonyl group, etc. are mentioned. As a "low-grade alkyl sulfinyl group", a methyl sulfinyl group, an ethyl sulfinyl group, a propyl sulfinyl group, an isopropyl sulfinyl group, a butyl sulfinyl group, a pentyl sulfinyl group, a hexyl sulfinyl group, etc. are mentioned. As a "low-grade alkane sulfonamide radical", a methanesulfon amide group, an ethane sulfonamide radical, a propane sulfonamide radical, an isopropanal pan sulfonamide radical, a butane sulfonamide radical, a pentane sulfonamide radical, a hexane sulfonamide radical, etc. are mentioned.

[0017] As "Monod or a G low-grade alkyl carbamoyl group", 1-2 hydrogen atoms in a carbamoyl group mean the carbamoyl group permuted by the above-mentioned low-grade alkyl group, and a methyl carbamoyl group, an ethyl carbamoyl group, a propyl carbamoyl group, a dimethyl carbamoyl group, etc. are mentioned. As "Monod or a G low-grade alkylamino radical", 1-2 hydrogen atoms in the amino group mean the amino group permuted above "a low-grade alkyl group", and a methylamino radical, an ethylamino radical, a propylamino radical, a dimethylamino radical, a diethylamino radical, a dipropylamino radical, etc. are mentioned.

[0018] Each ring of the "aryl group" of A ring, a "cycloalkyl radical", a "cyclo alkenyl radical", "the hetero aryl group containing 1-4 hetero atoms which consist of an oxygen atom, a nitrogen atom, or a sulfur atom", or "5 - 7 member saturation heterocycle radical" may be permuted by the substituent of arbitration, and the number of a substituent may not be limited to one but may be plurality. Although any are sufficient as long as the substituent of arbitration is a radical replaceable to these rings here, preferably A halogen atom, a hydroxyl group, a lower alkoxy group, a carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group, A low-grade acyl group, a sulfhydryl group, a low-grade alkylthio group, a sulfonyl group, A low-grade alkyl sulfonyl group, a sulfinyl group, a low-grade alkyl sulfinyl group, A sulfonamide radical, a low-grade alkane sulfonamide radical, a carbamoyl group, A thio carbamoyl group, Monod, or a G low-grade alkyl carbamoyl group, A nitro group, a cyano group, the amino group, Monod or a G low-grade alkylamino radical, a methylene dioxy radical, an ethylene dioxy radical, Or the low-grade alkyl group which may be permuted by a halogen atom, a hydroxyl group, the lower alkoxy group, the amino group, Monod, or the G low-grade alkylamino radical, \*\*\*\*\* -- desirable -- a halogen atom, a low-grade alkyl group, and a hydroxyl group -- a lower alkoxy group, a nitro group, a cyano group, the amino group, monochrome, or a JI low-grade alkylamino radical mentions -- having -- further -- desirable -- a halogen atom, a low-grade alkyl group, a hydroxyl group, or a lower alkoxy group -- a halogen atom and a low-grade alkyl group are mentioned especially.

[0019] The compound shown by the formula (I) which is the active principle of this invention has the desirable compound which R2 set permuted by the 4th place of a 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-2-isoquinoline ring, when n is 2. Moreover, the compound 0 and whose n 0 and m are [ the phenyl group by which A ring may be permuted by the halogen atom or the low-grade alkyl group,



a pyridyl radical a thienyl group, a furil radical or a cyclohexyl radical, and X ] 1 or 2 for single bond or a methylene group, and l is desirable among a formula (I), and especially the compound single bond and whose n a phenyl group and X are 2 for A ring is desirable among a formula (I). For example, 3-quinuclidinyl 1-phenyl - 1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-isoquinoline carboxylate, 3-quinuclidinyl 1-(4-pyridyl)-1, 2 and 3, 4-tetrahydro-2-isoquinoline carboxylate, 3-quinuclidinyl 1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-(2-thienyl)-2-isoquinoline carboxylate, 3-quinuclidinyl 1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-(3-thienyl)-2-isoquinoline carboxylate, 3-quinuclidinyl 1-(2-furil)-1, 2 and 3, 4-tetrahydro-2-isoquinoline carboxylate, 3-quinuclidinyl 1-(4-chlorophenyl)-1, 2 and 3, 4-tetrahydro-2-isoquinoline carboxylate, 3-quinuclidinyl 1-(4-fluoro phenyl)-1, 2 and 3, 4-tetrahydro-2-isoquinoline carboxylate, 3-quinuclidinyl 1-(4-tolyl)-1, 2 and 3, 4-tetrahydro-2-isoquinoline carboxylate, 3-quinuclidinyl 1-cyclohexyl - 1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-isoquinoline carboxylate, 3-quinuclidinyl 1-(3-furil)-1, 2 and 3, 4-tetrahydro-2-isoquinoline carboxylate, 3-quinuclidinyl 4-hydroxy-1-phenyl - The compound which consists of 1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-isoquinoline carboxylate, these geometrical isomers, and these optical isomers is mentioned. In this, it is 3-quinuclidinyl. 1-phenyl - 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-2-isoquinoline carboxylate is more desirable, and it is (1S, 3'R)-3'-quinuclidinyl. 1-phenyl - 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-2-isoquinoline carboxylate is the most desirable.

[0020] although the compound shown by the formula (I) of this invention has a quinuclidinyl radical, the nitrogen atom of a quinuclidinyl radical may be oxide-ized -- it may carry out (= 1) or quarternary ammonium salt may be formed. When quarternary ammonium salt is formed, a low-grade alkyl group and low-grade alkenyl radical, a low-grade alkynyl group, etc. are specifically mentioned as a radical combined with a nitrogen atom. A "low-grade alkenyl radical" is an alkenyl radical of the shape of the straight chain whose carbon number is 2-6 pieces, or branching, and a vinyl group, a propenyl radical, a butenyl group, a methyl propenyl radical, a dimethyl vinyl group, a pentenyl radical, a methyl butenyl group, a dimethyl propenyl radical, an ethyl propenyl radical, a hexenyl radical, a dimethyl butenyl group, a methyl pentenyl radical, etc. are specifically mentioned. A pro BENIRU radical is desirable among these radicals. A "low-grade alkynyl group" is an alkynyl group of the shape of the straight chain whose carbon number is 2-6 pieces, or \*\*\*\*, and an ethynyl group, a propynyl radical, a butynyl radical, a methyl propynyl radical, a cutting-pliers nil radical, a methyl butynyl radical, a hexynil group, etc. are specifically mentioned. The alkynyl group of 2-3 has desirable carbon numbers, such as an ethynyl group and a propynyl radical, among these radicals. As an anion of quarternary ammonium salt, the ion of a halogen atom, triflate, tosylate, the mesylate, etc. are mentioned, and especially, although it is desirable, the ion, i.e., the halogenide ion, of a halogen atom (for example, chloride ion, bromide ion, iodide ion, triiodide ion, etc.), it is not restricted to these. The anion of amino acid, such as carboxylate, such as inorganic anions, such as nitrate ion, sulfate ion, phosphoric-acid ion, and carbonate ion, a FORU mate ( $\text{HCOO}^-$ ), acetate ( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ), propionate, an OKISA rate, and malonate, and glutamic acid, etc. is further mentioned as other anions. With halogenide ion, bromide ion or iodide ion is desirable. In addition, an anion is convertible for a desirable anion suitably with the usual ion exchange reaction.

[0021] Since the compound shown by the formula (I) of this invention has an asymmetric carbon atom, the optical isomer based on this exists. Otherwise, this invention has some in which a structural isomer and a tautomer exist, and includes the thing or mixture with which these isomers, such as a diastereomer and an enantiomer, were separated. There are some which can form an acid and a salt besides the quarternary ammonium salt of said quinuclidinyl radical in the compound shown by the formula (I) of this invention. As this salt, an acid addition salt with organic acids, such as mineral acids, such as a hydrochloric acid, a hydrobromic acid, a hydroiodic acid, a sulfuric acid, a nitric acid, and a phosphoric acid, a formic acid and an acetic acid, a propionic acid, oxalic acid, a malonic acid, a succinic acid, a fumaric acid, a maleic acid, a lactic acid, a malic acid, a citric acid, a tartaric acid, carbonic acid, a picric acid, methansulfonic acid, ethane sulfonic acid, and glutamic acid, can be mentioned. Among these, especially succinate is desirable. Furthermore, the compound shown by the formula (I) of this invention also contains all the matter of solvates, such as a hydrate and ethanol, or a crystal polymorphism.

[0022] The compound shown by the formula (I) of this invention can be manufactured by applying

the well-known various manufacture approaches in the field concerned, and can be especially manufactured with the application of the approach of a publication to the international disclosure description 96/No. 20194 and JP,10-7675,A.

[0023] The quinuclidine derivative shown by the formula (I) of this invention, its salt, or its quarternary ammonium salt has muscarine M3 acceptor inhibitory action, and the stress palliative of the ciliary muscle which comes to contain this compound as an active principle can be used as prevention and/or the therapy agent of myopia, asthenopia, or glaucoma. a well-known pharmaceutical preparation technique which prevention and/or the therapy agent of this invention unite with the support or the excipient permitted by request on a remedy, and mixes a desired component and dissolves -- following -- the very thing -- it can prepare to well-known dosage forms. Although prevention of the disease based on a detente operation of the ciliary muscle in this invention and a curative effect are useful at eye partial administration, effectiveness can expect internal use, injection, etc. also by whole body administration.

[0024] For eye partial administration, it can consider as aqueous ophthalmic solutions, such as aqueous suspension eye lotions, viscous eye lotions, gel, a water solution, and an emulsion. Moreover, you may be the gestalt which considers as powders, a granule, or a tablet, carries out suspension or the dissolution with purified water etc. in an activity, and is used. Furthermore, it can also consider as nonaqueous nature ophthalmic solutions, such as eye suspension and ophthalmic ointments, and durability thru/or sustained-release ophthalmic solutions. ophthalmic solutions -- usually -- pH 3-8 -- desirable -- pH 4-7 and osmotic pressure -- it adjusts to 260 - 320mOsm extent preferably 230 to 450 mOsm.

[0025] By request, paraben (methylparaben, propylparaben, etc.) reversed soap (a benzalkonium chloride, benzethonium chloride, and chlorhexidine glyconate --) alcoholic derivatives (chlorobutanol --), such as cetylpyridinium chloride organic acids, such as phenethyl alcohol and benzyl alcohol, and the salts (sodium dehydroacetate --) of those phenols (a PARAKURORU methoxy phenol --), such as a sorbic acid or its salts organic mercury compounds (a thimerosal and phenylmercuric acetate --), such as PARAKURORU metacresol nitro MEZORU etc. -- etc. -- preservative; -- a sodium chloride and a sorbitol -- Isotonizing agents, such as a mannitol and a glycerol; A hydrochloric acid, an acetic acid, a sodium hydroxide, pH regulator [, such as a phosphoric acid, ]; -- phosphate (disodium hydrogenphosphate and a sodium dihydrogenphosphate --) Boric acids, such as potassium phosphate and a potassium dihydrogenphosphate, and the salt of those (borax etc.), buffer; chelating agents (disodium edetate --), such as citrate, acetate (sodium acetate, ammonium acetate, etc.), and amino acid salts (glutamic acid etc.) stabilizing agent; polyhydric alcohol (a glycerol --), such as a citric acid and its salt, and antioxidants (a sulfurous acid, its salt, etc.) Saccharides, such as macro gall (a sorbitol, a mannitol, cane sugar, etc.), celluloses (methyl cellulose and carboxymethylcellulose sodium --) Thickeners, such as synthetic high polymers, such as hydroxypropyl methylcellulose, (polyvinyl alcohol, a polyvinyl pyrrolidone, carboxyvinyl polymer, etc.); an additive like suspending agents, such as a surfactant besides the above-mentioned thickener, may be added. As a surface active agent, amphoteric surface active agents, such as anionic surfactants, such as cationic surfactants, such as nonionic surface active agents, such as polysorbate and polyoxyethylene hydrogenated castor oil, and quarternary ammonium salt, and alkyl sulfate, and lecithin, are mentioned. Moreover, vaseline, lanolin, Plastibase, etc. can be used as a basis of an eye ointment.

[0026] By request, prevention or the therapy agent of this invention may be added to the compound shown by the formula (I), and may add or use together one or more sorts of drug effect agents of further others. although it is not what is limited especially -- adult's case -- usually -- the compound of a formula (I) -- 0.001-10 -- 1-3 drops of desired effectiveness is preferably acquired as ophthalmic solutions of 0.05 - 5 w/v% of concentration w/v% the count drop of one, and by applying eyewash about 1 to 8 times per day. Although an example and the example of a trial are given to below and this invention is explained to it in detail, these are mere instantiation and this invention is not limited to these.

[0027]

[Example] --3'-quinuclidinyl which is a quinuclidine derivative below (1S, 3'R) 1-phenyl - The

example of pharmaceutical preparation using 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-2-isoquinoline carboxylate succinate (compound A is called hereafter) is shown.

[0028]

Example 1 Ophthalmic solutions Compound A 3.0g Phosphoric-acid 1 hydrogen sodium and 12 hydrate 0.1g Sodium chloride 0.9g Hydrochloric acid Optimum dose (pH 7.0)

Benzalkonium chloride 0.005g Purified water \*\* Compound A and a sodium chloride were added and melted to 100mL purified water abbreviation 80mL, the benzalkonium chloride, phosphoric-acid 1 hydrogen sodium and 12 hydrate, and the hydrochloric acid were added, and pH was adjusted to 7.0. Purified water was added, it was referred to as whole-quantity 100mL, and ophthalmic solutions were prepared.

[0029]

Example 2 Ophthalmic solutions Compound A 0.1g Phosphoric-acid 1 hydrogen sodium and 12 hydrate 0.1g Concentrated glycerin 2.6g Hydrochloric acid Optimum dose (pH 5.0)

Methylparaben 0.014g Propylparaben 0.026g Purified water \*\* After adding and melting compound A and concentrated glycerin to 100mL purified water abbreviation 80mL and adding phosphoric-acid 1 hydrogen sodium and 12 hydrate, the methylparaben, and propylparaben, the hydrochloric acid was added and pH was adjusted to 5.0. Purified water was added, it was referred to as whole-quantity 100mL, and ophthalmic solutions were prepared.

[0030]

Example 3 Ophthalmic solutions Compound A 3.0g Sodium acetate 0.05g Hydrochloric acid Optimum dose (pH 5.0)

The hydroxypropyl methylcellulose 0.1g A sodium chloride 0.9g A benzalkonium chloride 0.005g Purified water \*\* After warming the hydroxypropyl methylcellulose to 100mL purified water abbreviation 80mL and distributing it, it cooled and melted to the room temperature. Compound A, a sodium chloride, sodium acetate, and a benzalkonium chloride were added and melted in this solution, the hydrochloric acid was added, and pH was adjusted to 5.0. Purified water was added, it was referred to as whole-quantity 100mL, and ophthalmic solutions were prepared.

[0031] Example 1 of a trial Operation test-method 1. to carbachol contraction of a rabbit ciliary muscle The male white rabbit with an activity animal weight of about 2kg was used.

2. The carbachol (a carbamylcholine chloride, sigma) which are trial drug compound A (lot no. K9059905) and un-alternative muscarinic receptor agonist was used. Compound A and carbachol carried out dissolution preparation of the concentration liquid at distilled water, and used it for the experiment.

3. After pouring in Nembutal of an excessive amount and euthanizing it from a lug vein to a test procedure white rabbit, the eyeball was extracted and the ciliary muscle sample of two to 3 mm width of face and four to 5 mm die length was created in the direction of a radial. It hung in Magnus tubing which filled the Krebs-Henseleit liquid (118mM NaCl, 4.7mM KCl, 1.2mM CaCl<sub>2</sub>, 1.2mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.2mM MgSO<sub>4</sub>, 25mM NaHCO<sub>3</sub>, a 11.5mM glucose, 37 degrees C, pH7.4) which carried out aeration of the mixed gas of 95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub> for the sample, and equilibrated under the resting tension of 50 to 80 mg. Tension change was recorded on the recorder through a transducer and amplifier isometric. For contraction medicine, the operation over the dosage reaction of the initial contraction (phasic contraction) which breaks out promptly by carbachol, and the operation over the tonic contraction (tonic contraction) which follows initial contraction were considered using carbachol. After the effectiveness of a drug over initial contraction repeating the contraction reaction which adds more cumulatively than low concentration carbachol (10-7M-3x10-4M), and is produced on a concentration dependence target and checking repeatability, Compound A (10-8M-10-4M) was added to carbachol application 5 quota more cumulatively than low concentration, and asking for the rate when making the maximum contraction high of 3x10-4M carbachol into 100% estimated. Moreover, asking for a rate contraction high [ when causing contraction by 10-4M carbachol to tonic contraction, making the contraction high at the time of tension being stabilized into 100%, and applying more cumulatively than low concentration compound A (10-8M-10-4M) ] estimated.

[0032] The result of having investigated the effect of the compound A to the carbachol initial contraction in a test-result rabbit ciliary muscle was shown in drawing 1 . The carbachol

concentration to which the axis of abscissa added contraction when an axis of ordinate makes 100% the contraction high produced by  $3 \times 10^{-4} \text{M}$  carbachol is shown. Each value is expressed with an average \*\* standard error ( $n=5$ ). Contracting the rabbit ciliary muscle on the concentration dependence target by  $10^{-7} \text{M} - 3 \times 10^{-4} \text{M}$  carbachol, compound A controlled this contraction intentionally by the concentration beyond  $10^{-6} \text{M}$  (both-sides paired-t-test to a control group,  $*; p < 0.05$ ,  $**; p < 0.01$ ). Compound A controlled carbachol contraction nearly thoroughly in  $10^{-4} \text{M}$ , and after washing maintained this effectiveness. In addition, compound A did not affect resting tension. The result of having investigated the effect of the compound A to the carbachol prolonged contraction in a rabbit ciliary muscle was shown in drawing 2. An axis of abscissa shows the addition concentration of compound A for contraction when an axis of ordinate makes 100% the contraction high produced by  $10^{-4} \text{M}$  carbachol. Each value is expressed with an average \*\* standard error ( $n=5$ ). Compound A controlled the tonic contraction by carbachol intentionally by the concentration beyond  $10^{-5} \text{M}$  (both-sides Student's t-test,  $**p < 0.01$ ). From the above result, it became clear to control the ciliary muscle contraction by carbachol, and compound A was able to consider possibility of easing tensions of the ciliary muscle by parasympathetic nerve stimulus.

[0033] Example 2 of a trial Effect test-method 1. exerted on a rabbit pupil diameter The male white rabbit with an activity animal weight of about 2kg was used.

2. The trial drug compound A solution was prepared so that it might become 0.03 and 0.1% using the basis shown below, and it was used for the trial.

(Basis formula)

Sodium dihydrogen phosphate and 2 hydrate 0.1g Sodium chloride 0.9g Hydrochloric acid  
Optimum dose (pH 7)

Purified water As contrast of all 100mL mydriasis agents, Mydrin-P (the Santan Pharmaceutical trademark, 0.5% tropicamide, and 0.5% phenylephrine hydrochloride content) was used.

3. Test procedure 1 instillation administration : eyewash was applied once 3 times with one time interval every [ 100micro / L ] in 0.1 or 0.03% of compound A solution to the one eye of each animal using the micropipette. Moreover, eyewash was applied once in Mydrin-P and 50microL to the one eye of another animal.

2) pupil diameter measurement: — instillation initiation before and a compound A solution instillation group — the 1st instillation 30 and 60 and 150 minutes — moreover, the Mydrin-P instillation group used digital slide calipers after [ 5, 15, 25, 40, 55, 70, and 85,115 ] instillation and in 145 minutes, and measured the pupil diameter at them.

[0034] The effect affect a test result 0.03 and the pupil diameter of 0.1% compound A solution instillation was shown in drawing 3. An axis of ordinate shows a pupil diameter and an axis of abscissa shows the time amount progress from the time of instillation initiation. Each value is expressed with an average \*\* standard error ( $n=3$ ). The pupil diameter initial value before instillation initiation of 0.03% and 0.1% compound A instillation group, and the Mydrin-P instillation group was 5.26 and 5.19 or 6.08mm respectively. After [ 30 and 60 ] the 1st instillation of 0.1% of compound A instillation group and the pupil diameter for 150 minutes were 5.69, 5.86, and 5.99mm, respectively. After [ 30 and 60 ] the 1st instillation of 0.03% compound A instillation group and the pupil diameter for 150 minutes are 5.84, 5.72, and 6.26mm, respectively, and dilation of a pupil had both groups slightly. On the other hand, after [ 5, 15, 25, 40, 55, 70, and 85,115 ] instillation of the Mydrin-P instillation group and the pupil diameter for 145 minutes were 7.58, 8.17, 8.45, 8.84, 8.92, 8.93, 9.00, 9.08, and 8.85mm, respectively, compared with the compound A instillation group, Tsuguaki Mydrin-P instillation group in 1-time instillation mydriasis was accepted, and mydriasis was maintained till after [ instillation ] 145 minutes. From the above result, the mydriatic action of compound A was small and loosening a ciliary muscle selectively was shown.

[0035]

[Effect of the Invention] According to this invention, the stress palliative of a ciliary muscle which has a detente operation of a ciliary muscle selectively is obtained by using the quinuclidine derivative shown by the formula (I) as an active principle.

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DESCRIPTION OF DRAWINGS

---

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] The effect of the compound A to the carbachol initial contraction in the rabbit ciliary muscle in the example 1 of a trial is shown.

[Drawing 2] The effect of the compound A to the carbachol prolonged contraction in the rabbit ciliary muscle in the example 1 of a trial is shown.

[Drawing 3] The effect of the compound A exerted on the rabbit pupil diameter in the example 2 of a trial is shown.

---

[Translation done.]

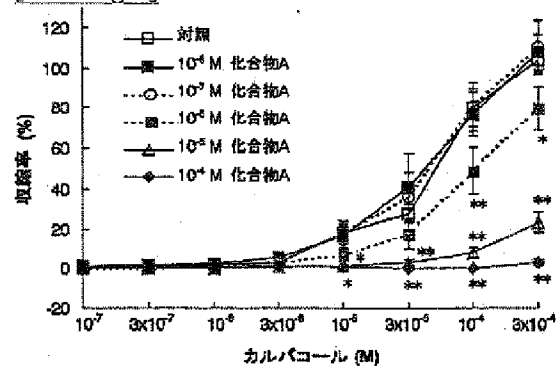
\* NOTICES \*

JP0 and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

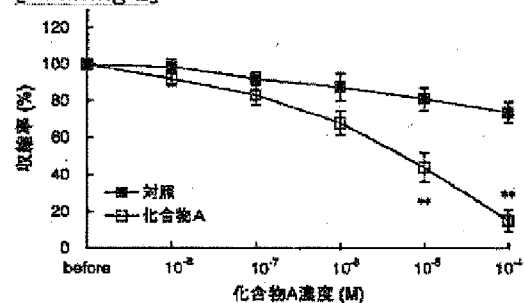
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DRAWINGS

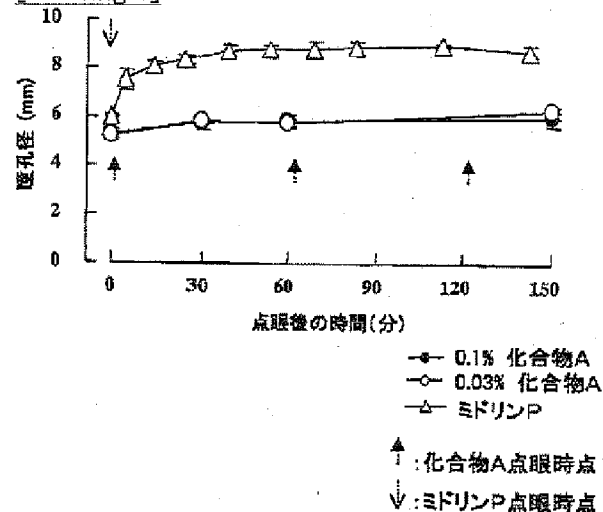
[Drawing 1]



[Drawing 2]



[Drawing 3]



[Translation done.]



(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-104968  
(P2002-104968A)

(43) 公開日 平成14年4月10日 (2002.4.10)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
A 6 1 K 31/4725		A 6 1 K 31/4725	4 C 0 6 4
A 6 1 P 21/02		A 6 1 P 21/02	4 C 0 8 6
27/02		27/02	
// C 0 7 D 453/02		C 0 7 D 453/02	

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2000-296464(P2000-296464)

(22) 出願日 平成12年9月28日 (2000.9.28)

(71) 出願人 000199175

千寿製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 5 番 8 号

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 11 号

(72) 発明者 川本 洋子

兵庫県神戸市西区南別府 4 - 366 - 1 - 201

(72) 発明者 和気 充典

兵庫県神戸市西区池上 2 - 9 - 8 - 101

(74) 代理人 100062144

弁理士 青山 葆 (外 1 名)

最終頁に続く

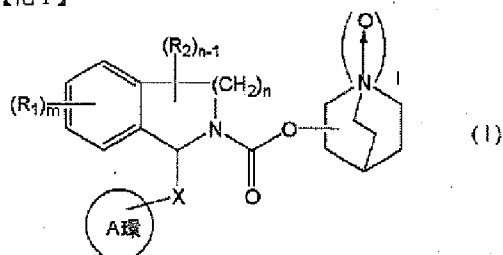
(54) 【発明の名称】 毛様体筋の緊張緩和剤

(57) 【要約】

【課題】 毛様体筋の緊張緩和作用を選択的に有する新規な医薬を提供することを目的とする。

【解決手段】 有効成分として、一般式 (I) :

【化 1】



(式中の記号は以下の意味を有する。)

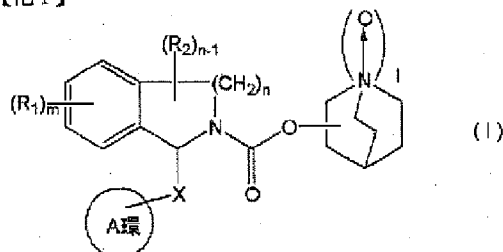
A 環: アリール基; シクロアルキル基; シクロアルケニル基など; X: 単結合またはメチレン基; R<sub>1</sub>: ハロゲン原子; 水酸基; 低級アルコキシ基; カルボキシ基; 低級アルコキシカルボニル基; 低級アシル基; メルカプト基など; R<sub>2</sub>: 水素; 水酸基; 低級アルコキシ基または低級アルキル基; l: 0 または 1; m: 0 または 1 ~

3 の整数; n: 1 または 2。) で示されるキヌクリジン誘導体、その塩またはその四級アンモニウム塩を含有する毛様体筋の緊張緩和剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効成分として、一般式（I）：

【化1】



（式中の記号は以下の意味を有する。）

A環：アリール基；シクロアルキル基；シクロアルケニル基；酸素原子、窒素原子もしくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1～4個含有するヘテロアリール基；または5～7員飽和ヘテロ環基；であり、これらの環は任意の置換基で置換されていてもよい；

X：単結合またはメチレン基；

R<sub>1</sub>：ハロゲン原子；水酸基；低級アルコキシ基；カルボキシル基；低級アルコキシカルボニル基；低級アシル基；メルカプト基；低級アルキルチオ基；スルホニル基；低級アルキルスルホニル基；スルフィニル基；低級アルキルスルフィニル基；スルホンアミド基；低級アルカンスルホンアミド基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；モノーもしくはジ低級アルキルカルバモイル基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；モノーもしくはジ低級アルキルアミノ基；メチレンジオキシ基；エチレンジオキシ基；または、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、もしくはモノーもしくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基；

R<sub>2</sub>：水素；水酸基；低級アルコキシ基または低級アルキル基；

l：0または1；

m：0または1～3の整数；

n：1または2。）で示されるキヌクリジン誘導体、その塩またはその四級アンモニウム塩を含有する毛様体筋の緊張緩和剤。

【請求項2】 式（I）中、A環がハロゲン原子もしくは低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基またはシクロヘキシル基、Xが単結合またはメチレン基、lが0、mが0、nが1または2である請求項1記載の毛様体筋の緊張緩和剤。

【請求項3】 式（I）中、A環がフェニル基、Xが単結合、nが2である請求項2記載の毛様体筋の緊張緩和剤。

【請求項4】 有効成分が（1S, 3' R）-3'-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレートまたはその

酸塩である請求項1記載の毛様体筋の緊張緩和剤。

【請求項5】 有効成分がコハク酸塩である請求項4記載の毛様体筋の緊張緩和剤。

【請求項6】 近視の予防および／または治療剤である請求項1～5の何れか1つに記載の毛様体筋の緊張緩和剤。

【請求項7】 眼精疲労の予防および／または治療剤である請求項1～5の何れか1つに記載の毛様体筋の緊張緩和剤。

10 【請求項8】 緑内障の予防および／または治療剤である請求項1～5の何れか1つに記載の毛様体筋の緊張緩和剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、キヌクリジン誘導体、その塩またはその四級アンモニウム塩を含有する毛様体筋の緊張緩和剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】眼内の平滑筋として虹彩括約筋、散大筋および毛様体筋が存在する。毛様体筋は調節をつかさどる筋肉であるが、同時に房水流出にも重要な役割を演じている。したがって、毛様体筋の過緊張を緩和することは、以下に述べるように近視、眼精疲労さらに緑内障の予防と治療に奏効するものと考えられる。近視とは眼内に入射した並行光線が網膜の手前で像を結び、遠くの像がぼやけて見える状態をさす。近視の発生に関して水晶体屈折力の増加を主たる原因とする屈折説と眼軸の延長を主たる原因とする眼軸長説が唱えられているが、実際には両者が関係していると考えられる。通常、近業に際して調節反応（オートフォーカス機能）が働いて毛様体筋が収縮する。その結果、毛様体ひだ部が前進し、ひだ部が形成する円周は小さくなり、水晶体前面が前進し、曲率を増して水晶体屈折力が増加する。しかしながら、過度の近業が続くと、近業を止めても毛様体筋の収縮が持続した状態が続き近視が発生する。水晶体屈折力の増加は毛様体筋の収縮の亢進または弛緩の障害による他に、水晶体屈折率の増加なども関与している。また、弱度近視においては、毛様体筋の収縮に関連して眼軸延長を起こすと考えられる。すなわち、毛様体筋の過緊張が持続すると徐々に廃用性萎縮となり、調節力が弱まる。同時に脈絡膜が萎縮し、さらに進行すると強膜および網膜も萎縮するようになる。これら眼膜の抵抗減弱は眼筋で保護されていない眼後極部の拡張をきたして、眼軸の延長を招来すると思われる。

【0003】眼精疲労は長時間の近業の後、目が疲れる、目が痛い、物が見えにくい、めまいがする、頭が痛い等の種々の症状がみられ、休息によってもこれらの症状が解消しない状態をさす。眼精疲労を起こす要因として、不同視や斜視などの肉体的条件、過度なVDT（ビデオ・ディスプレイ・ターミナル）作業などの職場環

境および精神的ストレスなどが挙げられるが、これら症状で共通して認められる他覚的症候は調節機能の異常である。緑内障は眼内圧が異常に亢進して視機能の障害を来し、失明のおそれのある疾患である。眼内圧は眼房水の循環により一定に保たれており、毛様体筋の収縮と弛緩はこのような房水循環に重要な役割を果たしている。毛様体筋の過緊張の緩和はぶどう膜強膜を介した房水流出を促進させるので、高まった眼内圧を低下させる可能性がある。

【0004】このような近視や眼精疲労あるいは緑内障に対する予防および治療法として、毛様体筋の過緊張を緩和することは意義のあることと考えられる。ムスカリン性のコリン阻害薬は毛様体筋緊張緩和作用があり、実際にアトロピン、ホマトロピン、トロピカミドなどが眼科適用されている。これまで、5種類(m1~m5)のムスカリン受容体遺伝子がクローニングされており、薬理学的にはM<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>およびM<sub>3</sub>受容体に分類されている(Gregor W., et al. Eye 1999; 13: 285-300)。ヒト毛様体筋にはすべてのサブタイプが存在することが報告されている(Gil DW., et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1997; 38: 1434-1442)、この中で毛様体筋収縮に関与するのは主にM<sub>3</sub>受容体であり(Pang IH. et al. J. Ocul. Pharmacol. 1994; 10: 125-136)、実際に、M<sub>3</sub>受容体選択的阻害薬がウシ毛様体筋の電気刺激による収縮を抑制することが報告されている(Masuda H. et al. Gen. Pharmacol. 1998; 30: 579-584)。しかしながら、M<sub>3</sub>受容体はヒト眼では毛様体筋のみならず、毛様体上皮細胞、虹彩、線維柱帯、角膜上皮および水晶体上皮にも存在する(Gupta N. et al. Ophthalmic Res. 1994; 26: 207-213)ことから、毛様体筋収縮に伴う房水流出抑制と毛様体突起からの房水産生亢進による眼圧への影響を初めとして、虹彩括約筋収縮に伴う縮瞳や(Gil DW., et al. 同上)、涙腺からの涙液分泌促進(Nakamura M. et al. Curr. Eye Res. 1997; 16: 614-619)等、ムスカリンM<sub>3</sub>受容体を介した多様な働きが想定される。上記のアトロピン等の従来のムスカリン受容体阻害剤は、ムスカリン受容体のサブタイプに対する選択性が弱く、虹彩括約筋を弛緩させる作用から散瞳剤として用いられているものの、近視や眼精疲労あるいは緑内障といった特定の疾患の治療を目的として実用化することができていないのが現状である。

【0005】一方、ムスカリンM<sub>3</sub>受容体阻害作用を有する化合物として、国際公開明細書96/20194号および特開平10-7675号に、キヌクリジン誘導体が記載されている。しかしながら、これらの化合物は、泌尿器疾患、呼吸器疾患または消化器疾患の予防、治療剤として有用であることが示されるのみで、毛様体筋の緊張緩和作用に関してまったく記載されていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、毛様体筋の

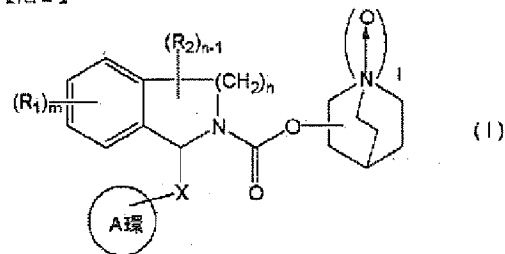
緊張緩和作用を選択的に有する新規な医薬を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記従来技術に鑑みて毛様体筋の緊張緩和作用を有する医薬について鋭意研究した結果、キヌクリジン誘導体を有効成分とすることにより、優れた毛様体筋の緊張緩和剤が得られることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、有効成分として、一般式(1)：

【0008】

【化2】



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A環：アリール基；シクロアルキル基；シクロアルケニル基；酸素原子、窒素原子もしくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1~4個含有するヘテロアリール基；または5~7員飽和ヘテロ環基；であり、これらの環は任意の置換基で置換されていてもよい；

X：単結合またはメチレン基；

R<sub>1</sub>：ハロゲン原子；水酸基；低級アルコキシ基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；低級アシル基；メルカプト基；低級アルキルチオ基；スルホニル基；低級アルキルスルホニル基；スルフィニル基；低級アルキルスルフィニル基；スルホンアミド基；低級アルカンスルホンアミド基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；モノーもしくはジ-低級アルキルカルバモイル基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；モノーもしくはジ-低級アルキルアミノ基；メチレンジオキシ基；エチレンジオキシ基；または、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、もしくはモノーもしくはジ-低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基；

R<sub>2</sub>：水素；水酸基；低級アルコキシ基または低級アルキル基；

i：0または1；

m：0または1~3の整数；

n：1または2。)で示されるキヌクリジン誘導体、その塩またはその四級アンモニウム塩を含有する毛様体筋の緊張緩和剤を提供するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の毛様体筋の緊張緩和剤の有効成分である式(1)の化合物について説明すると、次の通りである。本明細書の一般式の定義において特に

断らない限り、「低級」なる用語は、炭素数1~6個の直鎖または分枝状の炭素鎖を意味する。

【0010】従って、低級アルキル基としては、炭素数1~6個の直鎖状または分枝状のアルキル基を意味する。具体的には例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。これらの基のうち、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などの炭素数が1~4 20のアルキル基が好ましく、メチル基及びエチル基がより好ましく、メチル基が更に好ましい。

【0011】「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられ、好ましくはメトキシ基である。 30

【0012】「アリール基」としては、炭素数6~14個のアリール基が好ましく、具体的には、フェニル基、トリル基、キシリル基、ピフェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントリル基、フェナントリル基であり、更に好ましくはフェニル基またはナフチル基であり、特に好ましくはフェニル基である。「シクロアルキル基」としては、炭素数が3~8個のものが挙げられ、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基またはシクロオクチル基等である。「シクロアルケニル基」としては、炭素数が3~8個のものが挙げられ、具体的には1-シクロプロペニル基、2-シクロプロペニル基、1-シクロブテニル基、2-シクロブテニル基、1-シクロペンテニル基、2-シクロペンテニル基、3-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基、3-シクロヘキセニル基、1-シクロヘプテニル基、2-シクロヘプテニル基、3-シクロヘプテニル基、4-シクロヘプテニル基、1-シクロオクテニル基、2-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル 40

基、4-シクロオクテニル基、2, 4-シクロペンタジエニル基、2, 5-シクロヘキサジエニル基、2, 4-シクロヘプタジエニル基、2, 6-シクロヘプタジエニル基等である。

【0013】「酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子を1~4個包含するヘテロアリール基」として具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基等が挙げられる。これらの基のうち、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基等が好ましく、特に好ましくは、フリル基、チエニル基、ピリジル基である。「5~7員飽和ヘテロ環基」としては具体的にはピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等が挙げられる。

【0014】「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）カルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、1, 2-ジメチルプロポキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、ヘキシ 30ルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0015】「低級アシル基」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。「低級アルギルチオ基」としては、メルカプト基中の水素原子を上記低級アルキル基で置換された基を意味し、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられる。

【0016】「低級アルキルスルホニル基」としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基等が挙げられる。「低級アルキルスルフィニル基」としては、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基等が挙げられる。「低級アルカン 40スルホンアミド基」としては、メタンスルホンアミド基、エタンスルホンアミド基、プロパンスルホンアミド 50

基、イソプロパンスルホンアミド基、ブタンスルホンアミド基、ペンタンスルホンアミド基、ヘキサンスルホンアミド基等が挙げられる。

【0017】「モノーもしくはジ低級アルキルカルバモイル基」としては、カルバモイル基中の水素原子1～2個が上記低級アルキル基で置換されたカルバモイル基を意味し、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基等が挙げられる。「モノーもしくはジ低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基中の水素原子1～2個が上

記「低級アルキル基」で置換されたアミノ基を意味し、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基等が挙げられる。

【0018】A環の「アリール基」、「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」、「酸素原子、窒素原子もしくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1～4個含有するヘテロアリール基」、または、「5～7員飽和ヘテロ環基」のそれぞれの環は任意の置換基で置換されてもよく、置換基の個数は1つに限定されず、複数個であってもよい。ここで任意の置換基とは、これらの環に置換可能な基であればいずれでもよいが、好ましくは、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、スルホニル基、低級アルキルスルホニル基、スルフィニル基、低級アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、低級アルカンスルホンアミド基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノーもしくはジ低級アルキルアミノ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、または、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、もしくはモノーもしくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、が挙げられ、好ましくは、ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノーもしくはジ低級アルキルアミノ基が挙げられ、更に好ましくはハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基もしくは低級アルコキシ基、殊にハロゲン原子、低級アルキル基が挙げられる。

【0019】本発明の有効成分である式(1)で示される化合物は、nが2の場合、R<sub>2</sub>基が1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリン環の4位に置換した化合物が好ましい。また、式(1)中、A環がハロゲン原子もしくは低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基またはシクロヘキシル基、Xが単結合またはメチレン基、1が0、mが0、nが1または2である化合物が好ましく、式(1)中、A環がフェニル基、Xが単結合、nが2である化合物が特に好ましい。例えば、3-キヌクリジニル

1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル1-(4-ピリジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(2-チエニル)-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-チエニル)-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル1-(2-フリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル1-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル1-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル1-(4-トリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル1-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル1-(3-フリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート、3-キヌクリジニル4-ヒドロキシ-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート、これらの幾何異性体およびこれらの光学異性体からなる化合物が挙げられる。この中で3-キヌクリジニル1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレートがより好ましく、(1S, 3'R)-3'-キヌクリジニル1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレートが最も好ましい。

【0020】本発明の式(1)で示される化合物はキヌクリジニル基を有するが、キヌクリジニル基の窒素原子はオキシド化されていてもよい(1=1)し、または四級アンモニウム塩を形成していてもよい。四級アンモニウム塩を形成している場合、窒素原子に結合する基として具体的には低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基等が挙げられる。「低級アルケニル基」は炭素数が2～6個の直鎖または分枝状のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、プロベニル基、ブテニル基、メチルプロベニル基、ジメチルビニル基、ペンテニル基、メチルブテニル基、ジメチルプロベニル基、エチルプロベニル基、ヘキセニル基、ジメチルブテニル基、メチルペンテニル基等が挙げられる。これらの基のうち、プロベニル基が好ましい。「低級アルキニル基」は、炭素数が2～6個の直鎖または分枝状のアルキニル基であり、具体的にはエチニル基、プロビニル基、ブチニル基、メチルプロビニル基、ペンチニル基、メチルブチニル基、ヘキシニル基等が挙げられる。これらの基のうち、エチニル基、プロビニル基等の炭素数が2～3のアルキニル基が好ましい。四級アンモニウム塩の陰イオ

ンとしては、ハロゲン原子のイオン、トリフレート、トシレート、メシレート等が挙げられ、特に、ハロゲン原子のイオン、即ち、ハロゲン化物イオン（例えば、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、三ヨウ化物イオン等）が好ましいが、これらに限られるものではない。他の陰イオンとして例えば、硝酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、炭酸イオン等の無機陰イオン、フォルメート（ $\text{HCOO}^-$ ）、アセテート（ $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ）、プロピオネート、オキサレート、マロネート等のカルボキシレート、グルタミン酸等のアミノ酸の陰イオン等が更に挙げられる。ハロゲン化物イオンでは、臭化物イオンまたはヨウ化物イオンが好ましい。なお、陰イオンは、通常のイオン交換反応により、適宜、好ましい陰イオンに変換できるものである。

【0021】本発明の式（I）で示される化合物は、不斉炭素原子を有するため、これに基づく光学異性体が存在する。他に本発明は構造異性体、互変異性体が存在するものもあり、ジアステレオマー、エナンチオマー等これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を包含する。本発明の式（I）で示される化合物には、前記キヌクリジニル基の四級アンモニウム塩以外にも酸と塩を形成することができるものがある。かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。このうち、特にコハク酸塩が好ましい。さらに、本発明の式（I）で示される化合物は水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質もすべて含有する。

【0022】本発明の式（I）で示される化合物は、当該分野で公知の種々の製造方法を適用することによって製造することができ、特に国際公開明細書96/20194号および特開平10-7675号に記載の方法を適用して製造することができる。

【0023】本発明の式（I）で示されるキヌクリジン誘導体、その塩またはその四級アンモニウム塩は、ムスカリン $\text{M}_3$ 受容体阻害作用を有し、この化合物を有効成分として含有してなる毛様体筋の緊張緩和剤は、近視、眼精疲労または緑内障の予防および／または治療剤として用いることができる。本発明の予防および／または治療剤は、所望により医薬上許容される担体または賦形剤と合して、所望の成分を混合、溶解するような公知の製剤技術に従って、自体公知の剤形に調製できる。本発明における毛様体筋の緊張緩和作用に基づく疾患の予防、治療効果は眼局所投与で有用であるが、経口投与、注射など全身投与でも効果は期待できる。

【0024】眼局所投与用には、水性懸濁点眼液、粘性点眼液、ゲル剤、水溶液、乳剤などの水性点眼剤とする

ことができる。また、粉末剤、顆粒剤または錠剤などとし、使用に当たって精製水などで懸濁または溶解などして用いる形態であってもよい。さらに、油性点眼液、眼軟膏剤などの非水性点眼剤や、持続性ないし徐放性点眼剤とすることもできる。点眼剤は、通常、 $\text{pH}$  3～8、好ましくは $\text{pH}$  4～7、浸透圧230～450mOsm、好ましくは260～320mOsm程度に調整する。

【0025】所望により、パラベン類（メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、逆性石鹸類（塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化セチルピリジニウムなど）、アルコール誘導体（クロロブタノール、フェネチルアルコール、ベンジルアルコールなど）、有機酸およびその塩類（デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸またはその塩類など）、フェノール類（パラクロルメトキシフェノール、パラクロルメタクレゾールなど）、有機水銀剤（チメロサル、酢酸フェニル水銀、ニトロメゾールなど）などの保存剤；塩化ナトリウム、ソルビトール、マンニトール、グリセリンなどの等張化剤；塩酸、酢酸、水酸化ナトリウム、リン酸等の $\text{pH}$ 調整剤；リン酸塩（リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウムなど）、ホウ酸およびその塩（ホウ砂など）、クエン酸塩、酢酸塩（酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなど）、アミノ酸塩（グルタミン酸など）などの緩衝剤；キレート剤（エデト酸ナトリウム、クエン酸およびその塩）、酸化防止剤（亜硫酸およびその塩など）などの安定化剤；多価アルコール（グリセリン、マクロゴールなど）、糖類（ソルビトール、マンニトール、ショ糖など）、セルロース類（メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）および合成高分子化合物（ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマーなど）などの増粘剤；上記増粘剤の他、界面活性剤などの懸濁化剤のような添加剤を添加してもよい。界面活性剤としては、ポリソルベート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などの非イオン界面活性剤、第4級アンモニウム塩などの陽イオン界面活性剤、アルキル硫酸塩などの陰イオン界面活性剤およびレシチンなどの両性界面活性剤が挙げられる。また、眼軟膏の基剤として、ワセリン、ラノリン、プラスチックベースなどが使用できる。

【0026】本発明の予防または治療剤は、所望により、式（I）で示される化合物に加えて、さらに、他の1種以上の薬効剤を添加しないしは併用してもよい。特に限定するものではないが、成人の場合、通常、式（I）の化合物を0.001～10w/v%、好ましくは0.05～5w/v%の濃度の点眼剤として、1回数滴、好ましくは1～3滴、1日1～8回程度点眼することにより、所望の効果が得られる。以下に実施例および試験例

を挙げて本発明を詳しく説明するが、これらは単なる例示であり、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0027】

【実施例】以下に、キヌクリジン誘導体である(1S, 3'R)-3'-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, \*

実施例1 点眼剤

化合物A	3.0g
リン酸1水素ナトリウム・12水和物	0.1g
塩化ナトリウム	0.9g
塩酸	適量 (pH 7.0)
塩化ベンザルコニウム	0.005g
精製水	全 100mL

精製水約80mLに化合物Aおよび塩化ナトリウムを加えて溶かし、塩化ベンザルコニウム、リン酸1水素ナトリウム・12水和物および塩酸を加えpHを7.0に調※

\* 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート・コハク酸塩(以下、化合物Aと称す)を用いた製剤例を示す。

【0028】

※ 整した。精製水を加え、全量100mLとし、点眼剤を調製した。

【0029】

実施例2 点眼剤

化合物A	0.1g
リン酸1水素ナトリウム・12水和物	0.1g
濃グリセリン	2.6g
塩酸	適量 (pH 5.0)
メチルパラベン	0.014g
プロピルパラベン	0.026g
精製水	全 100mL

精製水約80mLに化合物Aおよび濃グリセリンを加えて溶かし、リン酸1水素ナトリウム・12水和物、メチルパラベンおよびプロピルパラベンを加えた後、塩酸を★

★ 加えpHを5.0に調整した。精製水を加え、全量100mLとし、点眼剤を調製した。

【0030】

実施例3 点眼剤

化合物A	3.0g
酢酸ナトリウム	0.05g
塩酸	適量 (pH 5.0)
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.1g
塩化ナトリウム	0.9g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
精製水	全 100mL

精製水約80mLにヒドロキシプロピルメチルセルロースを加温して分散させた後、室温まで冷却して溶かした。この溶液に化合物A、塩化ナトリウム、酢酸ナトリウムおよび塩化ベンザルコニウムを加えて溶かし、塩酸を加えpHを5.0に調整した。精製水を加え、全量100mLとし、点眼剤を調製した。

【0031】試験例1 ウサギ毛様体筋のカルバコール収縮に対する作用

試験方法

1. 使用動物

体重約2kgの雄性白色ウサギを用いた。

2. 試験薬物

化合物A (lot no. K9059905) および非選択的ムスカリン受容体作動薬であるカルバコール(塩化カルバミルコリン、シグマ)を用いた。化合物Aおよびカルバコールは濃縮液を蒸留水に溶解調製し、実

験に用いた。

3. 試験手順

白色ウサギに過剰量のネンブタールを耳静脈より注入して安楽死させた後、眼球を摘出し、放射状方向に幅2-3mm、長さ4-5mmの毛様体筋標本を作成した。標本を95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub>の混合ガスを通気したKrebs-Henseleit液(118mM NaCl, 4.7mM KCl, 1.2mM CaCl<sub>2</sub>, 1.2mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.2mM MgSO<sub>4</sub>, 25mM NaHCO<sub>3</sub>, 11.5mM グルコース, 37℃, pH7.4)を満たしたマグナス管内に懸垂し、50-80mgの静止張力のもとで平衡化した。張力変化はトランスデューサーおよび増幅器を介してレコーダーに等尺性に記録した。収縮薬にはカルバコールを用い、カルバコールにより速やかに起きる初期収縮(phasic 40 収縮)の用量反応に対する作用と、初期収縮に引き続い

て起きる持続性収縮 (tonic収縮) に対する作用を検討した。初期収縮に対する薬物の効果はカルバコール ( $10^{-7}$  M $\sim 3 \times 10^{-4}$  M) を低濃度より累積的に添加して濃度依存的に生じる収縮反応を繰り返し再現性を確認した後、カルバコール適用5分前に化合物A ( $10^{-8}$  M $\sim 10^{-4}$  M) を低濃度より累積的に添加し、 $3 \times 10^{-4}$  Mカルバコールの最大収縮高を100%とした時の割合を求めることで評価した。また、持続性収縮に対しては $10^{-4}$  Mカルバコールにより収縮を惹起し、張力が安定した時点の収縮高を100%とし化合物A ( $10^{-8}$  M $\sim 10^{-4}$  M) を低濃度より累積的に適用した時の収縮高の割合を求めることで評価した。

#### 【0032】試験結果

ウサギ毛様体筋におけるカルバコール初期収縮に対する化合物Aの影響を調べた結果を図1に示した。縦軸は $3 \times 10^{-4}$  Mカルバコールにより生じる収縮高を100%とした時の収縮率を、横軸は添加したカルバコール濃度を示す。各値は平均土標準誤差 (n=5) で表わす。ウサギ毛様体筋は $10^{-7}$  M $\sim 3 \times 10^{-4}$  Mカルバコールにより濃度依存的に収縮し、化合物Aは $10^{-8}$  M以上の濃度でこの収縮を有意に抑制した (対照群に対する両側 p

aired-t-test、\* : p<0.05、\*\* : \*

(基剤処方)

リン酸2水素ナトリウム・2水和物  
塩化ナトリウム  
塩酸  
精製水

0.1g

0.9g

適量 (pH 7)

全100mL

散瞳剤の対照として、ミドリンP (参天製薬登録商標、0.5%トロピカミドおよび0.5%塩酸フェニレフリン含有) を用いた。

#### 3. 試験手順

1) 点眼投与 : マイクロピペットを用いて、各動物の片眼に0.1または0.03%の化合物A溶液を1回100 $\mu$ Lずつ1時間間隔で3回点眼した。また、別の動物の片眼にミドリンP、50 $\mu$ Lを1回点眼した。

2) 瞳孔径測定 : 点眼開始前と、化合物A溶液点眼群は1回目点眼30、60および150分に、また、ミドリンP点眼群は点眼後5、15、25、40、55、70、85、115および145分に、デジタルノギスを用いて瞳孔径を測定した。

#### 【0034】試験結果

0.03および0.1%化合物A溶液点眼の瞳孔径に及ぼす影響を図3に示した。縦軸は瞳孔径を、横軸は点眼開始時よりの時間経過を示す。各値は平均土標準誤差 (n=3) で表わす。0.03%および0.1%化合物A点眼群とミドリンP点眼群の点眼開始前の瞳孔径初期値は、各々5.26、5.19、6.08mmであった。0.1%の化合物A点眼群の1回目点眼後30、60および150分の瞳孔径はそれぞれ5.69、5.86および5.99mmであった。0.03%化合物A点

\* p<0.01)。化合物Aは $10^{-4}$  Mではカルバコール収縮をほぼ完全に抑制し、この効果は洗浄後も持続した。なお、化合物Aは静止張力には影響を及ぼさなかった。ウサギ毛様体筋におけるカルバコール持続収縮に対する化合物Aの影響を調べた結果を図2に示した。縦軸は $10^{-4}$  Mカルバコールにより生じる収縮高を100%とした時の収縮率を、横軸は化合物Aの添加濃度を示す。各値は平均土標準誤差 (n=5) で表わす。化合物Aは $10^{-5}$  M以上の濃度でカルバコールによる持続性収縮を有意に抑制した (両側 Student's t-test、\*\* p<0.01)。以上の結果より、化合物Aはカルバコールによる毛様体筋収縮を抑制することが明らかとなり、副交感神経刺激による毛様体筋の緊張を緩和する可能性が考えられた。

#### 【0033】試験例2 ウサギ瞳孔径に及ぼす影響

##### 試験方法

##### 1. 使用動物

体重約2kgの雄性白色ウサギを用いた。

##### 2. 試験薬物

化合物A溶液は以下に示す基剤を用いて0.03および0.1%となるよう調製し、試験に使用した。

眼群の1回目点眼後30、60および150分の瞳孔径はそれぞれ5.84、5.72および6.26mmであり、両群ともにわずかに瞳孔の散大があった。一方、ミドリンP点眼群の点眼後5、15、25、40、55、70、85、115および145分の瞳孔径はそれぞれ7.58、8.17、8.45、8.84、8.92、8.93、9.00、9.08および8.85mmであり、化合物A点眼群に比べてミドリンP点眼群は1回目点眼で著明な散瞳が認められ、散瞳は点眼後145分まで持続した。以上の結果から、化合物Aは散瞳作用は小さく、毛様体筋を選択的に弛緩させることが示された。

#### 【0035】

40 【発明の効果】本発明によれば、有効成分として式(I)で示されるキヌクリジン誘導体を用いることにより、毛様体筋の緊張緩和作用を選択的に有する、毛様体筋の緊張緩和剤が得られる。

##### 【図面の簡単な説明】

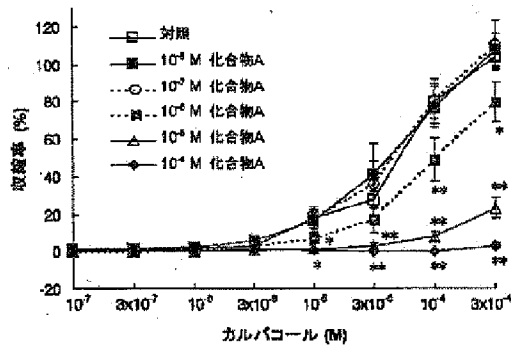
【図1】 試験例1におけるウサギ毛様体筋におけるカルバコール初期収縮に対する化合物Aの影響を示す。

【図2】 試験例1におけるウサギ毛様体筋におけるカルバコール持続収縮に対する化合物Aの影響を示す。

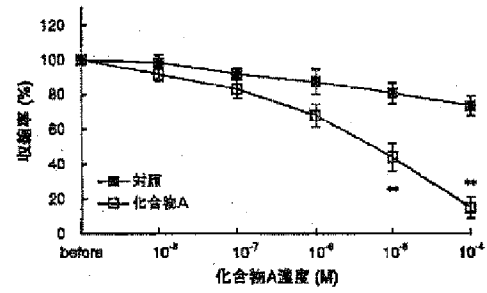
【図3】 試験例2におけるウサギ瞳孔径に及ぼす化合物Aの影響を示す。



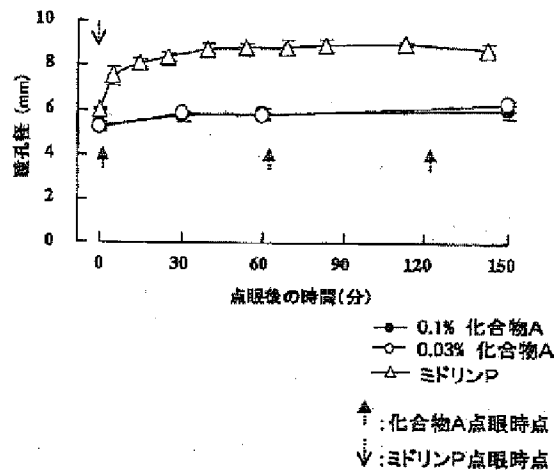
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

Fターム(参考) 4C064 AA06 DD01 EE03 FF01 GG13  
 4C086 AA01 AA02 BC30 CB17 MA01  
 MA04 MA58 NA14 ZA33 ZA94